Aus dem Physiologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. K. Brecht

Untersuchungen über die Beeinflußbarkeit des Tonus der glatten Muskulatur der Froschlunge

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
DIETER JESCHKE
aus Berlin

1962

7186

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. K. Brecht

Untersuchungen über die Beeinflußbarkeit des Tonus der glatten Muskulatur der Froschlunge

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
DIETER JESCHKE
aus Berlin

1962

Dekan: Prof. Dr. med. K. Brecht

Berichterstatter: Prof. Dr. med. K. Brecht

Fotodruck PRÄZIS · Tübingen

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
A.	Einleitung	1
B.	Methodik	2
a)	mechano-elektrische Anordnung zur Registrierung der Längenänderung der Froschlunge:	
	1. isometrischer Hebel	2
	2. isotonischer Hebel	2
	3. Photozelle, Beleuchtung, elektronischer Kompensograph	2
b)	Präparation und Versuchsanordnung zur Beeinflussung des am isotonischen Hebel befestigten Lungenpräparats	
	1. Herstellung des Lungenpräparats	3
	2. Versuchsanordnung zur Beeinflussung des am isotonischen Hebel befestigten Präparats	4
	α) Becherglasanordnung	4
	β) Äußere Durchströmungsmethode	4
	γ) Übertropfmethode	5
c)	Versuchslösungen	7
C.	Ergebnisse und Diskussion	9
a)	Spontantätigkeit der isolierten Froschlunge	9
b)	Einfluß von Stoffen und anderen Milieuänderungen auf den Tonus der Froschlunge	12
	1. Tonussenkende Einflüsse	12
	α) Hypertonie	12
	β) Calcium	13
	γ) Faradische Reizung	13
	δ) Kohlendioxyd	15
	ε) Serotonin, Adrenalin, Noradrenalin	16
	ζ) Vitamine	17
	2. Tonussteigernde Einflüsse	17
	α) Hypotonie	17
	β) Calcium	18
	γ) Acethylcholin	19
D.	Zusammenfassung	21
E.	Abbildungen	22
F.	Literaturnachweis	49

Anhang: Lebenslauf

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549608_0015

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet.

A. EINLEITUNG

Die Froschlunge ist schon seit längerer Zeit nicht nur ein empfindliches Testobjekt für den parasympathischen Überträgerstoff Acethylcholin (ACh), sondern auch ein günstiges Versuchspräparat für die Physiologie glattmuskulärer Organe (Dijkstra, C. u. A.K.M. Noyons, 1939; Brecht, K. und Mitarbeiter, 1940-48; Corsten, M., 1940). Vor kurzem ist das Interesse an diesem Organ noch weiter gestiegen durch die an unserem Institut gemachte Beobachtung, daß die glatte Muskulatur der Froschlunge auf das Hormon 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) sehr empfindlich mit einer Erschlaffung reagiert (Brecht, K. u. D. Jeschke, 1960).

Bei den meisten dieser Untersuchungen spielt die mechanische Reaktion der Muskulatur (Verkürzung oder Verlängerung) eine wichtige Rolle. Es ist daher von Bedeutung, eine möglichst einfache, aber zuverlässige und empfindliche Registriereinrichtung zu besitzen, mit der diese mechanischen Reaktionen der Lunge möglichst ohne Störungen fortlaufend erfaßt werden können. Die Entwicklung einer solchen Methode war das Hauptanliegen der vorliegenden Arbeit.

Zur Erreichung dieses Zieles schien die Verwendung der von J.H. Gaddum (1953) beschriebenen Übertropfmethode besonders geeignet. Ihre Anpassung an die bei der Froschlunge vorliegenden Verhältnisse und die Verbesserung und Empfindlichkeitssteigerung der Registrieranordnung (Verwendung einer Photozelle als mechanoelektrischen Wandler mit anschließender Verstärker- und elektrischer Registriereinrichtung) werden nachfolgend beschrieben. Um die praktische Anwendbarkeit dieser Methode zu zeigen, werden eine Reihe von Fragen über die Physiologie der glatten Muskulatur der Froschlunge (Spontanrythmik, tonussenkende und tonussteigernde Einflüsse) untersucht und kurz beschrieben.

B. METHODIK

a) Mechano-elektrische Anordnung zur Registrierung der Längenänderung der Froschlunge.

Die Reaktionen der Lunge wurden mit isometrischen und isotonischen Hebeln registriert. Die Schreibung geschah auf dem Rußkymographion oder mit Hilfe von Blenden, Photozellen [+] und Beleuchtung auf elektronischen Kompensographen.

1. Isometrische Anordnung: An Torsionsdrähten waren kurze Hebel für die Froschlunge und lange für die Blenden angebracht. Das System arbeitete erschütterungsarm. Da jedoch die Spannung der Saiten für die Spannungsentwicklunge jeder einzelnen Lunge schlecht dosierbar und die Linearität während des Versuchs, d.h. der Spannungszuwachs, nicht proportional dem Zeigerausschlag war, wurde zu isotonischen Hebeln übergegangen. Auch der Versuch, mit Hilfe der Saitenspannung die Spontantätigkeit zu dämpfen oder gar zu unterdrücken, mißlang, da die Empfindlichkeit des Präparats gegenüber Testlösungen für niedere Konzentrationen im Bereich der Spontantätigkeit lag.

2. Isotonische Anordnung: Mit den üblichen Hebeln erhielten wir stufenartige Reaktionskurven, da die Reibung für die feinen Kontraktionen und Erschlaffungen der Lunge zu groß war. Als reibungsarmer Hebel wurde daher ein Schneidenhebel verwendet, bei dem sich eine Metallschneide, an der der Last- und der Krafthebel befestigt waren, auf einem Achatkristallager bewegte. Die Anordnung war wegen der geringen Massen ebenfalls erschütterungsarm. Die Belastung der Lungen wurde so gewählt, daß innerhalb von 10 - 15 Minuten ein Niveau erreicht war. Sie bewegte sich zwischen 2 - 3 g (Abb. 1).

3. Photozelle, Beleuchtung, elektronischer Kompensograph: Die Blende bewegte sich in dem Lichtstrahl zwischen Beleuchtung und Photozelle und führte zur wechselnden Abdeckung der letzteren. Die Beleuchtung bestand aus einer mit Gleichstrom betriebenen Niedervoltlampe (6 Volt, 15 Watt), die in einem Abstand von 35 - 40 cm vor der Photozelle aufgebaut war. Sie wurde aus einem Gleichspannungsnetz gespeist. Der Strahlenkegel der Lampe war so eingestellt, daß der im Versuch benützte Teil der Photozelle möglichst gleichmäßig ausgeleuchtet war.

Die im mV-Bereich liegenden Spannungen und Spannungsschwankungen der

---

[+] Wir danken der Fa. Falkenthal und Presser für die kostenlose Überlassung der Photozellen.

Photozelle wurden mit einem elektronischen Kompensographen und zwar entweder mit kontinuierlicher Schreibung oder mit Punktschreibung (Fa. Siemens) registriert. Im allgemeinen wurden 4 Lungen (je 2 Schwesterlungen) gleichzeitig untersucht. Die Längenänderung einer Lunge wurde mit dem kontinuierlichen Schreiber, die der anderen mit einem 12fach-Punktschreiber registriert, bei dem 4 Kanäle miteinander gekoppelt waren, so daß eine dichte Punktfolge für jede Kurve erhalten werden konnte. Um einen Vergleich für die Reaktionen der Schwesterlungen eines Frosches zu haben, wurde die Empfindlichkeit der jeweiligen Registrieranordnung gleichgehalten.

Die Kompensographen haben einen niederohmigen Eingang und erlauben damit, im linearen Teil der Kennlinien der Photozellen für Kurzschlußströme zu arbeiten. Da die Kompensation des Geräts einen hohen Vorschaltwiderstand besaß, kann der registrierte Strom als Kurzschlußstrom angesehen werden. Dieser steigt bei Beleuchtungsstärken bis zu einigen hundert Lux annähernd proportional zur Fläche des Photoelements an. Die Kurven der Abb. 2 zeigen die lineare Empfindlichkeit der zu den Versuchen verwendeten Photozellen in dem benützten Bereich.

Die Nullinie der Registrieranordnung - feststehende Blende beleuchtet - zeigte Abweichungen von $\pm$ 0,4 % vom Maximalausschlag in 1 Stunde.

Das Gerät wurde so gepolt, daß eine Kontraktion (zunehmende Abdeckung der Photozelle, geringerer Elektronenfluß) des Präparats einen Ausschlag nach oben verursachte.

b) Präparation und Versuchsanordnung zur Beeinflussung des am isotonischen Hebel befestigten Lungenpräparats.

1. Herstellung des Lungenpräparats: Der Frosch (Rana esculenta oder Rana temporaria) wurde dekapiert, Rückenmark und Gehirn ausgebohrt. Nun wurde das Präparat auf die Bauchseite gelegt und die Wirbelsäule knapp über dem Kreuzbein mit einem Scherenschlag durchtrennt. Die Körperhöhle wurde seitlich mit Schnitten bis in die Achselhöhle eröffnet. Die Lungen wurden an der Spitze mit einer Pinzette gefaßt und, nachdem die Pleuraverbindungen scharf gelöst worden waren, knapp am Hilus abgetrennt. Die Lunge wurde in Ringerlösung kurz abgespült, dann umgestülpt, um eventuell vorhandene Würmer, die vor allem bei Fröschen aus dem Federseegebiet reichlich vorhanden waren, zu entfernen. Nun wurde je nach Plan die Lunge sofort verwendet (Pleura innen) oder wieder in die alte Lage gebracht (Pleura außen) und mit feinen Zwirnfäden am Hilus und an der Spitze angeschlungen (Corsten, M. : 1940).

2. Versuchsanordnungen zur Beeinflussung des am isotonischen Hebel befestigten Präparats.

α) Becherglasanordnung:

Bei dieser einfachen Versuchsanordnung befand sich die Lunge in einem mit Ringerlösung gefüllten Becherglas. Mit ihrem Hilus war sie an einem am unteren Ende zu einem Haken gebogenen Glasstab befestigt, während die Lungenspitze mit einem langen Faden mit dem Hebel verbunden war. Das Becherglas konnte leicht mit anderen Bechergläsern, die die gewünschte Testlösungen enthielten, ausgetauscht werden.

Trotz der sehr kurzen Austauschzeiten (1 Sek.), in denen die Lunge mit Luft in Berührung kam, zeigte das Präparat Kontraktionen. Dieses Phänomen wurde schon von C. Dijkstra und A.K.M. Noyons, (1939), M. Corsten, (1940) und K. Brecht, (1942) beobachtet und als "pleuro-pulmonaler Reflex" gedeutet. Es ist interessant, daß dieser Effekt auch bei umgestülpten Lungen (Pleura innen) festzustellen ist. Das bedeutet, daß mechanisch (strömungs-) empfindliche Elemente nicht nur in der Außenseite der Lunge, sondern auch an ihrer inneren Oberfläche vorhanden sein müssen, die in einem noch unbekannten peripheren Beeinflussungsmechanismus die glatte Muskulatur der Lunge zur Kontraktion veranlassen können.

Dieser Effekt macht es leider unmöglich, diese einfache Methode bei den Untersuchungen der Beeinflußbarkeit der Lungen anzuwenden, da die geschilderten Reaktionen die Wirkungen von Testlösungen stark überdecken können.

β) Äußere Durchströmungsmehtode:

Wegen der genannten Nachteile der Becherglasmethode wurde eine weitere, bisher vielfach am Froschlungenpräparat angewandte Anordnung geprüft, die man als die "äußere Durchströmungsmehtode" bezeichnen kann (Dijkstra, C. u. A.K.M. Noyons, 1939; Corsten, M, 1940; Brecht, K., 1943). Eine etwas modifizierte Anordnung zeigt Abb. 3.

In einer engen Bohrung (13 ml) eines vierkantigen Plexiglaskörpers wurde die Lunge mit Fäden an einem verstellbaren Hahn und dem Hebelsystem angebracht, der über ein möglichst kurzes Schlauchsystem und einen Dreiwegehahn zu zwei Mariotte'schen Flaschen führte, so daß wahlweise Ringer- oder Testlösung unter gleichen Druckverhältnissen in die Kammer einströmen konnte. (Die Durchströmung betrug im allgemeinen 5 - 10 ml/Min.) Auf die obere Öffnung des Hohlraums war ein Ring aufgesetzt, über den die Perfusionslösung nach allen Seiten ablaufen konnte, wodurch Volumenschwankungen der Lösungen im Versuchs-

raum verhindert wurden.

Obwohl Luftreaktionen nun ausgeschlossen waren, können auch hier - wie bei den Becherglasversuchen - Tonusänderungen oder Kontraktionen auf verschieden starke Durchströmungen bzw. Kontraktionen beim Umschalten des Dreiwegehahnes auftreten. Je empfindlicher die Lungen auf ACh reagierten, umso empfindlicher waren sie auch gegenüber diesen mechanischen Einwirkungen. Zwar sind diese Effekte nicht so ausgeprägt wie bei den Becherglasversuchen, können aber doch noch empfindlich stören. Ein weiterer Nachteil auch dieser Methode ist, daß man relativ viel Testflüssigkeit braucht und die Endkonzentration nicht sofort erreicht wird.

γ) Übertropfmethode:

Die Nachteile der voraus geschilderten Versuchsanordnungen sind so erheblich, daß man damit häufig keine einwandfreien Ergebnisse erzielen kann. Es mußte daher eine Methode gesucht werden, die diese Fehlermöglichkeiten umgeht und möglichst einwandfreie Versuchsbedingungen erlaubt. Hierfür erwies sich die von J.H. Gaddum (1953) an anderen glatten muskulären Präparaten eingeführte Übertropfmethode als besonders günstig.

Läßt man aus einer Kanüle über eine am Hebel befestigte Lunge Ringerlösung mit einer konstanten Tropfenzahl (6 - 12 Tropfen/Min.) fließen, dann bleibt die Lunge ruhig. Sie zeigt nur dann Reaktionen, wenn sich die Tropfenzahl ändert, bei zunehmender Tropfenzahl eine Verkürzung, bei Verminderung der Tropfenzahl eine Verlängerung. Weder diese Effekte noch die in Becherglas- und Durchströmungsversuchen erhaltenen Phänomene können bisher befriedigend erklärt werden.

Die Froschlunge scheint auf zwei Reize grundsätzlich anzusprechen und mit Längenänderungen zu reagieren, nämlich auf mechanische und osmotisch-chemische. Im Falle der Becherglasmethode dürften mechanische Effekte im Vordergrund stehen. Im Falle der Durchströmung könnten außer den mechanischen Effekten noch Störungen im osmotischen und stoffwechselchemischen Gleichgewicht zwischen Lunge und ihrer unmittelbaren Umgebung in Frage kommen. Bei der Übertropfung mit konstanter Tropfenzahl scheint die Lunge trotz der rythmischen Beeinflussung in ein relativ stabiles Gleichgewicht mit ihrer Umgebung zu kommen, woraus auch eine gewisse Stabilität der Tonuslage der muskulären Elemente resultiert. Es zeigte sich dabei, daß es zweckmäßig ist, die Lunge nicht in freier Luft zu lassen, sondern sie in eine feuchte Kammer zu bringen, um Feuchtigkeitsunterschiede an ihrer Oberfläche in Abhängigkeit von der umgebenden Luft möglichst zu verhindern.

Die Lunge wurde also in einer feuchten Kammer an einem Glasstab (Abb. 5), der mit den die Kammer nach oben abdichtenden Korken fest verbunden war, und

wieder mit einem Faden, der mitten durch eine Bohrung im Korken führte, am Hebelsystem befestigt. Die Versuchslösung tropfte oberhalb des Korkens aus einer Kanüle an den Faden und floss über diesen sich verteilend zur Lunge. Um die Wucht des Falles zu bremsen und um eine gleichmäßige Verteilung noch besser zu gewährleisten, wurde oberhalb der Lunge in den Faden ein kräftiger Knoten geschlungen. Die Lungenspitze war in allen Fällen nach oben gerichtet.

Beim ersten Teil der Versuche mit dieser Methode benützten wir zwei Kanülen, die auf einem Kreuztisch, der feine Einstellungen erlaubte, angebracht waren. Die eine war mit dem Ringergefäß (Mariotte'sche Anordnung), die andere mit einer auswechselbaren Insulinspritze, die die gelöste Testsubstanz enthielt, verbunden. Die Verschiebung der Kanülen verursachte nur geringe Reaktionen. Die Tropfenzahl der Testlösung aus der Spritze wurde mit Hilfe einer Uhr durch Betätigung des Spritzenstempels von Hand in dem Bereich der Tropfenzahl der Ringerlösung gehalten und die Tropfenzahl während des ganzen Versuches möglichst konstant belassen. Es wurden fast in allen Fällen 6 Tropfen/Min. verwendet (0,3 ml). Die feine Graduierung der Spritze gestattete, definierte Mengen einer Substanz auf die Lunge wirken zu lassen.

Da sich beim Wechsel von der Ringer- auf die Testkanüle und während der Bedienung der Spritze mit Hand eine gewisse Inkonstanz des Tropfrythmus und der Tropfengröße nicht ganz vermeiden läßt und deswegen bei empfindlichen Lungen "Artefaktreaktionen" auftreten können, wurde die Methode weiter modifiziert.

Es wurde ein Hahn mit einer einzigen Ausflußkanüle konstruiert, durch die wahlweise die Ringer- oder die Testlösung auf die Lunge tropfen konnte. Die Abb. 6 zeigt das Schema dieses Hahns.

Wird mit Ringerlösung betropft, so fließt die Flüssigkeit in der als "Ringerkreis" bezeichneten Weise. Wird der Hahn nun um 90° gedreht, so bleiben zwar unter konstanten Druckverhältnissen Ein- und Ausfluß im Gesamtsystem und damit auch die Tropfenzahl/Minute gleich, aber die Ringerlösung verdrängt jetzt die vorher in den "Testkreis" gefüllte Prüflösung. Die Verbindungsstücke (PVC-Schläuche) sind in ihrer Länge auswechselbar. Es können also verschiedene, aber immer definierte Volumina einer Testlösung verwendet werden. Dies bedeutet einen wesentlichen Vorteil gegenüber der Becherglas- und Durchströmungsmethode, wo man nur Konzentrationen einwirken lassen kann. Im allgemeinen wurde 1 ml verschiedener Testlösungen angewandt. Es ist jedoch darauf zu achten, daß jeweils gleiche Schlauchlängen im Ringer- wie im Testkreis vorhanden sind, damit der Druckabfall und damit auch die Tropfenzahl/Minute konstant bleiben. Da die Schläuche, wie auch die Bohrungen des Hahns ein kleines Lumen haben, ist zwischen Ringer- und Testlösung während der Verdrängung der Testlösung die Diffusion gering. Die Testlösung kommt also praktisch unverändert an die Lunge. Da die Kanüle in den Hahn eingelassen ist, läßt sich der tote Raum sehr klein

und damit die Zeit, bis die unbekannte Lösung nach dem Umschalten die Lunge erreicht, sehr kurz halten; außerdem kann man sie bestimmen. Mit Hilfe von in Ringer verdünnter Tinte wurde die Dauer bei 6 Tropfen/Minute vom Moment des Umschaltens bis der erste Tropfen das Präparat erreichte, festgestellt. Sie betrug 15 Sekunden (s. Abb. 7). In 30 Sekunden war bereits das Maximum der Konzentration erreicht worden.

In Abb. 8 ist die Überlegenheit der "Einkanülenmethode" gegenüber der weiter oben geschilderten "Mehrkanülenmethode" gezeigt. Hier wurden die Tropfenabstände fortlaufend mit Hilfe eines Zeitordinatenschreibers (nach Fleisch) registriert. Man sieht, daß beim Umschalten von Ringer- auf Testlösung bei der "Einkanülenmethode" (Hahn) keine Änderung der Tropfenfrequenz eintritt, während bei der "Mehrkanülenmethode" deutliche Änderungen vorhanden sein können (s. Legende).

c) Versuchslösungen.

Als Versuchslösung wurde die von Adrian modifizierte Ringerlösung benützt. Die Zusammensetzung war in 1 l : 0,186 g KCl, 6,722 g NaCl, 0,199 g $CaCl_2$. Die Lösung wurde mit einem Natriumphosphatpuffer auf pH 7,1 gebracht.

In dieser Ringerlösung wurden die verschiedenen Testsubstanzen gelöst. Die verwendeten Mengen werden nachfolgend bei der Besprechung der Ergebnisse in den zugehörigen Abschnitten angegeben. Es wurden verwendet+):

Acethylcholinchlorid	(Fa. Hoffmann-La Roche)
5-Hydroxytryptamin-Kreatininsulfat (Serotonin)	(1. Fa. Hoffmann-La Roche, 2. Carl Roth, Karlsruhe)
Vitamine:	
B_1, Aneurin, Thiamin-hydrochlorid	(Fa. Hoffmann-La Roche)
Benicot, Nikotinsäureamid	(Fa. Hoffmann-La Roche)
Nicobion, Nikotinamid	(Merck)
Polybion, B-Komplex	(Merck)
Cebion, 1-Ascorbinsäure	(Merck)
Suprarenin bitart., Adrenalin	(Hoechst AG)
Arterenol Base	(Hoechst)
Nikotin reinst	(Th. Schuchardt)
Dibenzyline, Phenoxybenzamin-hydrochlorid	(Smith Kline & French Lab.)

+) Den Firmen sei auch an dieser Stelle für die Überlassung der betreffenden Substanzen verbindlichst gedankt.

Morphin hydrochloric.
Penthonium (Boehringer Sohn)
Lysergsäure (Sandoz)

Folgende Substanzen wurden von der Universitätsapotheke bezogen:

γ -Aminobuttersäure
γ -Methylaminobuttersäure
Atropin
Novocain
Curarin Asta
Pendiomid
Niacin, Nikotinsäure.

C. ERGEBNISSE und DISKUSSION

a. Spontantätigkeit der isolierten Froschlungen.

Eine an einem isotonischen Hebel befestigte, in Ringerlösung befindliche Froschlunge zeigt, wie schon frühere Beobachter festgestellt haben (Brecht, K. und M. Corsten, 1940; Grünberg, H., Reichertz, P. u. J. Mussa, 1958), mehr oder weniger ausgeprägte Spontankontraktionen, d.h. ohne sichtbaren äußeren Grund auftretende Verkürzungen und Verlängerungen. Solche Spontankontraktionen können bei manchen Präparaten auch bei längerer Verweildauer in der Ringerlösung völlig fehlen, bei anderen können sie sich im Laufe der Zeit erst ausbilden und immer stärker werden (Abb. 9). Diese Kontraktionen treten bei allen im methodischen Teil beschriebenen Anordnungen auf (Becherglas-, Durchströmungs-, Tropfenanordnung). Sie treten auch auf unabhängig davon, ob sich die Pleura innen (umgestülpte Lunge, s. Methodik) oder außen befindet. Man hat allerdings aus Vergleichsuntersuchungen an Schwesterlungen (von denen die eine normal, die andere umgestülpt war) den Eindruck, daß die Spontantätigkeit stärker ist, wenn die Innenseite der Lunge nach außen gekehrt wurde (Abb. 10). Anstiegs- und Erschlaffungszeit, Amplitude und Gesamtperiodendauer dieser Verkürzungen sind bei den verschiedenen und denselben Präparaten außerordentlich variabel. Sie können zwischen ca. 1/2 bis über 10 Minuten dauern. Dabei ist die Verkürzungs- und Erschlaffungszeit gleich (Abb. 9). Relativ regelmäßige rhythmische Kontraktionen zeigt Abb. 11, während in Abb. 12 ein Beispiel für unregelmäßige, in Amplitude und Periode wechselnde Rhythmen zu sehen sind. Unter Umständen können, wie aus Abb. 13 ersichtlich ist, alternierend große und kleine Rhythmen auftreten.

Tab. I gibt eine Übersicht über die Häufigkeit des Auftretens solcher Spontankontraktionen aus 781 Einzeluntersuchungen, die sich über einen Zeitraum von rund 2 Jahren verteilten. Es hat danach den Anschein, als ob Temporarien stärker zur Spontantätigkeit neigten als Esculenten. Doch ist dieser Schluß nicht mit Sicherheit zu ziehen, da hierbei die verschiedenen Jahreszeiten, Hungerzustände der Tiere usw., nicht berücksichtigt sind, Faktoren, durch die die Spontankontraktionen sicherlich beeinflußt werden können.

Nicht nur die ganze Lunge kann rhythmische Tätigkeit zeigen, sondern auch einzelne Streifen, die in Längsrichtung aus verschiedenen Bereichen herausgeschnitten wurden. Es scheint also auch nicht so zu sein, daß die Spontantätigkeit von einer bestimmten Stelle der Lunge her ausgelöst wird.

Die Ursache für das Auftreten solcher Spontankontraktionen konnte leider noch nicht geklärt werden. H. Grünberg, P. Reichertz und J. Mussa (1958) glauben, daß in erster Linie dafür verantwortlich zu machen sei, daß das Lungenpräparat in jedem Falle einer registrierenden Versuchsanordnung ausgesetzt ist. Sie schließen das

vor allem daraus, daß Dehnung als adäquater Reiz der glatten Muskulatur gelten kann und andere glattmuskuläre Organe von Kalt- und Warmblütern auf Dehnung mit spontanen Kontraktionen ansprechen. Wenn auch die Dehnung ein wichtiger Faktor für die Auslösung der Spontantätigkeit ist, so scheint sie nach unseren Belastungsversuchen jedoch nicht ausschließlich als Ursache in Frage zu kommen. Denn wir haben in eigenen Versuchen häufig keine Beeinflussung der kontraktilen Tätigkeit der Lunge bei Belastung mit verschiedenen Gewichten feststellen können, während in anderen Präparaten eine Abhängigkeit zu bemerken war. Nach früheren Untersuchungen von H. Jetter (1942) dürften auch Störungen chemischer und ionaler Gleichgewichte als Ursache in Frage kommen. Man wird dabei an ähnliche Verhältnisse wie bei der rhythmischen Tätigkeit des isolierten Darms und bei den rhythmischen Kontraktionen durchströmter Blutgefäße denken, wo ebenfalls mechanische als auch chemische Momente in Betracht zu ziehen sind. Nach H. Jetter (1942) dürfte an der Froschlunge, die bekanntlich relativ empfindlich auf Acethylcholin (ACh) reagieren kann, ein bestimmtes Gleichgewicht zwischen ACh und dem es abbauenden Ferment, der Cholinesterase, im Sinne von Wirkung und Gegenwirkung eine wichtige Rolle spielen. Spontane Freisetzung von ACh und sein Abbau durch Cholinesterase könnten einen dauernden Wechsel von Verkürzungs- und Erschlaffungsphasen nach sich ziehen. In der Tat kann man auch feststellen, daß eine Lunge, die keine oder nur wenige Spontankontraktionen zeigt, in ihrer rhythmischen Tätigkeit durch ACH verstärkt werden kann. Andererseits kann Zufuhr von ACh eine bestehende Spontantätigkeit vorübergehend hemmen, was sich durch Störung eines bestehenden Gleichgewichts erklären ließe (Abb. 14). Dabei scheint es keine wesentliche Rolle zu spielen, in welcher Tonuslage die Lunge sich befindet. Die Effekte können so ablaufen, daß die bestehende Tonuslage mit zunehmender rhythmischen Tätigkeit der Lunge nicht geändert wird oder daß die Lunge infolge der ACh-Wirkung eine Verkürzung macht und die Rhythmen bei erhöhter Tonuslage weitergehen. Auch Senkungen der Tonuslage können die rhythmische Tätigkeit völlig unbeeinflußt lassen. So ist z. B. bekannt (K. Brecht, 1943), daß durch Einwirkung von Nikotinsäureamid (NSA), bzw. einem Gemisch von Vitamin B_1 (Aneurin), C, NSA auf die Lunge erhebliche Tonussenkungen zustande kommen können. Abb. 15 zeigt eine solche Wirkung. Man sieht, wie die vorhandene Spontantätigkeit der Lunge bei Tonussenkung infolge der Vitamineinwirkung zwar in der ersten Erschlaffungsphase unterbricht, aber dann zunehmend ziemlich rasch verlaufende, relativ gleichmäßige Rhythmen auftreten.

Ein ähnliches Verhalten kann man bei Betropfung mit 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) beobachten. Serotonin bewirkt an der Lunge eine von der Konzentration abhängige Erschlaffung (Brecht, K. u. D. Jeschke, 1960). Auch hier werden während der Erschlaffungsphase die Rhythmen gehemmt, um dann im weiteren Fortbestehen der Tonussenkung erneut aufzutreten. Andererseits lassen sich To-

nussenkungen der Lunge beobachten, bei denen jede Spontantätigkeit unterdrückt wird. So kann man durch Lösen von CO_2 in die auf die Lunge einwirkende Ringerlösung erhebliche Tonussenkungen erzielen, in denen jede Spontantätigkeit aufhört (Abb. 16). Die durch das CO_2 verursachte Säuerung kann nicht die Ursache weder der Tonussenkung noch der Hemmung der Spontantätigkeit sein, denn eine gleichstarke Vermehrung der Wasserstoffionenkonzentration auf andere Weise (z. B. Phosphatpuffer) zeigt diese Wirkung nicht, wie auch schon K. Brecht (1942) und F. Verzar (1936) festgestellt haben. Worauf diese Hemmwirkung des CO_2, die bei einer Konzentration von 2, 5 mMol eintritt, (die Ringerlösung wurde mit einem Gemisch von 7 Vol% CO_2, 21 Vol% O_2, Rest Stickstoff ins Gleichgewicht gesetzt), beruht, und welche Elemente (nervöse und muskuläre) sie beeinflußt, konnte bisher noch nicht entschieden werden. Wichtig ist die Feststellung, daß mit der Tonussenkung und dem damit verbundenen Verschwinden der Spontantätigkeit auch die Empfindlichkeit gegenüber ACh verloren geht. Bei Untersuchungen über die Eingeweidedurchblutung des Hundedarms stellten J.W. Bean und M.M. Sidky (1958) bei gleichzeitiger Registrierung des Blutflusses und der Darmmotorik allerdings fest, daß eine Erhöhung des CO_2-Gehaltes in ihrem zur Äquilibrierung benützten Gasgemisch um 7 % die ACh-Wirkung und die Spontanaktionen während der ACh-Gaben verstärkt. Sie vermuten, daß CO_2 als physiologische Anticholinesterase anzusprechen ist und ihre Wirkung möglicherweise auf ihren sauren Eigenschaften beruht. Wenn auch die sauren Eigenschaften des CO_2, wie schon oben angeführt, für die Froschlunge nicht berücksichtigt zu werden braucht, so steht die Cholinesterase als Angriffspunkt des CO_2 mit zur Diskussion.

Besonders interessant ist die Wirkung von Änderungen in der extrazellulären Ca-Konzentration auf Tonus und Spontantätigkeit der Lunge. Bringt man ein Lungenpräparat in eine Ca-freie Ringerlösung, so wird die Tonuslage mehr oder weniger gesenkt, wobei die Spontantätigkeit entweder erhalten bleibt oder sehr häufig verstärkt wird. Die einzelnen Spontankontraktionen können so rasch und kräftig aufeinander folgen, daß sie durch Summation zu einem erhöhten Tonus führen, obwohl Ca-Mangel an sich die Tendenz hat, wie soeben schon erwähnt, den Tonus zu senken.

Bringt man ein Lungenpräparat von Normalringerlösung, in der es Spontantätigkeit zeigt, in Ca-reiche Ringerlösung (mit 10-fachem Ca-Gehalt), so tritt (Abb. 17) eine kräftige Kontraktion ein, die in diesem Falle, was nicht immer zu finden ist, in eine Erschlaffung übergeht, wobei die Spontantätigkeit erlischt, um nach Wechsel in Ca-freie Ringerlösung rasch erneut aufzutreten.

Die Ursache für dieses Verhalten des Ca ist noch ungeklärt. Es scheinen sich aber Parallelen zur quergestreiften Muskulatur abzuzeichnen, die bei Ca-Verarmung der Ringerlösung zunehmend Spontankontraktionen zeigt, und die wohl auf eine Instabilität der Membran als Folge der Ca-Verarmung zurückzuführen ist (St.W. Kufler, 1942; Büllbring, F., Holman, M. u. H. Lüllman, 1956).

Die Entscheidung der Fragen, ob die Auslösung der Spontanaktivität nervöser oder muskulärer Art ist, bedarf weiterer Untersuchungen. Versuche mit einer Anzahl von Stoffen, von denen eine Beeinflussung nervöser Elemente bzw. Ganglien bekannt ist, haben keine eindeutigen Ergebnisse gebracht, wie z. B. γ - Aminobuttersäure. γ -Methylaminobuttersäure, Atropin, Curarin, Novocain, Morphin, Nikotin, Dibenzylin, Lysergsäure, Pendiomid, Penthonium.

b) Einfluß von Stoffen und anderen Milieuänderungen auf den Tonus der Froschlunge.

Neben der spontanen Änderung der Tonuslage der Lunge, die im vorausgehenden Abschnitt behandelt worden ist, war für uns die Frage von großem Interesse, durch welche künstlichen Einflüsse die Tonuslage dieses glattmuskulären Organs in steigendem bzw. senkenden Sinne geändert werden konnte. Zu diesem Zwecke wurde die Lunge vorwiegend mit der neu entwickelten Übertropfmethode der Einwirkung verschiedener Substanzen und Milieuänderungen ausgesetzt und dabei ihre Längenänderung fortlaufend registriert.

Zunächst erschien es uns von allgemeiner Bedeutung, welchen Einfluß Änderungen der Wasserstoffionenkonzentration der Ringerlösung auf die Froschlunge haben. Es ist vor allem deshalb wichtig, weil bei einer Zugabe verschiedener Substanzen trotz der Pufferung mit einer Verschiebung des pH zu rechnen ist.

In einer größeren Versuchsreihe wurde das pH der Ringerlösung von 5,3 - 8,1 teils durch Zugabe von HCl oder NaOH, teils durch Änderung des Phosphatpuffers selbst variiert. Es war dabei in allen Fällen kein nennenswerter Einfluß festzustellen. Dieser Befund stimmt mit der Beobachtung von H. Meves, 1953 überein, der in einem pH-Bereich von 5,0 - 7,8 keinerlei Effekte auf die Muskulatur der Froschlunge festgestellt hat, solange CO_2-Wirkungen ausgeschlossen werden konnten. Somit konnte in den folgenden Versuchen eine genaue Registrierung des pH unterlassen werden. Trotzdem bemühten wir uns, die Wasserstoffionenkonzentration in dem für den Kaltblüter tolerierten Bereich von pH 7,0 - 7,2 zu halten.

1. Tonussenkende Einflüsse.

α Hypertonie.

Die Froschlunge reagiert sehr empfindlich auf Änderungen des osmotischen

Druckes im umgebenden Milieu. Senkungen des osmotischen Druckes führen zu einer Kontraktion, Erhöhungen des osmotischen Druckes zu einer Erschlaffung.

Schon geringe Erhöhungen des osmotischen Druckes der Ringerlösung um ca. 10 % verursachen bereits eine deutliche Tonussenkung, die sich mit jeder weiteren Erhöhung der Hypertonie verstärkt. Dies ist in Abb. 18 für Hypertonien geringeren Grades dargestellt.

Hierzu gehören auch Beobachtungen über Austrocknungserscheinungen. Stellt man bei einer in der Registrieranordnung befindlichen Lunge das Übertropfen mit Ringerlösung ab, so kommt es nach einiger Zeit (5 - 10 Min.) zu einer relativ raschen Erschlaffung, die nach erneutem Übertropfen sofort wieder rückgängig wird (vgl. Abb. 19). Dies erklärt sich durch Wasserverdunstung und damit verbundene Hypertonie des die Lunge umgebenden Flüssigkeitsmantels.

Die Beobachtung, daß schon geringe Hypertonien zu einer Erschlaffung führen, ist von einer gewissen praktischen Bedeutung. Bei Zugabe von Wirkstoffen zur Ringerlösung in höheren Konzentrationen muß man mit gewissen Erhöhungen des osmotischen Druckes rechnen, wodurch, wie man sieht, Effekte vorgetäuscht oder überdeckt werden können. Man muß in solchen Fällen durch Reduktion anderer Substanzen der Ringerlösung, z. B. NaCl, für die Aufrechterhaltung der Isotonie Sorge tragen.

Die weitere Besprechung der osmotischen Wirkung erfolgt später bei der Erörterung der Wirkung hypotonischer Einflüsse auf die Lunge.

β Calcium.

Die tonussenkende Wirkung des Ca wird im Zusammenhang mit seiner Tonussteigerung besprochen.

γ Faradische Reizung.

F. Verzar (1940) und K. Brecht (1943) hatten gefunden, daß bei Reizung der Froschlunge mit rhythmischen Induktionsstromstößen eine biphasische, mechanische Reaktion erfolgt, nämlich zuerst eine Kontraktion und dann eine mehr oder weniger starke Erschlaffung. Diese Versuche konnten im wesentlichen bestätigt werden. Darüber hinaus zeigte sich, daß die erhaltene Reaktion sowohl von der Spannung als auch von der Frequenz der Reizung abhängt. Außer mit Induktionsstromstößen wurde ebenfalls mit sinusförmigen Wechselströmen und rhythmischen, dreieckförmigen Impulsen gereizt. Als erste Reaktion tritt immer in Abhängigkeit von der Spannung eine mehr oder weniger große Kontraktion ein, die je nach der Frequenz von verschieden großen Erschlaffungen gefolgt wird. Dabei konnte festge-

stellt werden, daß die Erschlaffung um so eher erscheint, je niedriger die Reizfrequenz ist. Am geeignetsten sind Reizfrequenzen unter 15 Hz (Abb. 20). Bei Frequenzen über 50 und vor allem 100 Hz sind die an die Kontraktion anschließenden Erschlaffungen immer geringer. Bei noch höheren Frequenzen, mehreren 100 - 1000 Hz, nimmt auch die Kontraktion immer mehr ab und hört schließlich ganz auf, wahrscheinlich, weil die Nutzzeit für die angewandten Spannungen unterschritten wird (Abb. 21).

Bei der Interpretation dieser Ergebnisse muß davon ausgegangen werden, daß bei der Reizung der Lunge die Enden der sie versorgenden Nerven mitgereizt werden, die sympathischer und parasympathischer Natur sind. Da als Überträgerstoff des Vagus ACh frei wird, das die Lungen zur Kontraktion bringt, bei Reizung des Sympathicus Adrenalin (bzw. Noradrenalin), das die Lunge erschlaffen läßt (Brecht, K. u. D. Jeschke, 1960), ist daran zu denken, daß Kontraktion bzw. Erschlaffung bei direkter Reizung der Lunge durch die unterschiedliche Freisetzung dieser Wirkstoffe zustande kommen. Diese Annahme gewinnt noch mehr an Wahrscheinlichkeit, wenn man die Befunde von K. Brecht und K. Fraessle (1944) über die Wirkung elektrischer Reizung des Vagosympathicus der Froschlunge heranzieht. Diese Autoren konnten feststellen, daß die Lunge auf rhythmische Reizung des Vagosympathicus mit Induktionsströmen teils mit Kontraktionen, teils mit Erschlaffungen bzw. mit beiden Reaktionen antworten. Die Kontraktion wird von ihnen als Folge der Reizung von Vagusfasern, die Dehnung als Folge der Reizung von Sympathicusfasern aufgefaßt. Leider haben diese Autoren nur mit dem Induktionsapparat gearbeitet und konnten daher keine systematische Frequenzanalyse durchführen. Nach unseren eigenen Versuchen sieht es so aus, als ob die niederen Frequenzen vorwiegend den Sympathicus, die höheren mehr den Vagus erregen. Damit erklärt sich dieses eigenartige, bivalente Verhalten der Lunge ziemlich zwanglos durch die verschiedene Ansprechbarkeit ihrer nervösen Elemente.

Eine weitere in diesem Zusammenhang gemachte Beobachtung läßt sich ebenfalls auf der Grundlage dieser Erklärung verstehen. Fast regelmäßig findet man nach dem Aufhören der Reizung eine rasche, tiefe Erschlaffung, gleichgültig ob sich die Lunge im kontrahierten oder mehr erschlafften Zustand befindet. Die Deutung hierfür ist folgende: Während der Reizung hat offenbar eine Vaguswirkung überwogen. Nach Aufhören der Reizung wird das freigesetzte ACh sehr rasch abgebaut, während das freigesetzte Adrenalin bzw. Noradrenalin langsamer zerstört wird und so zunächst noch eine kräftige Wirkung entfalten kann. Sobald nach einiger Zeit auch das Adrenalin, bzw. Noradrenalin, unwirksam geworden ist, geht die Lunger wieder zum Tonusniveau, das vor der Reizung bestanden hat, zurück. Ganz ähnliche Beobachtungen kann man am Herzen durch Reizung des Vagosympathicus machen. Unter günstigen Reizverhältnissen für den Vagus kommt es zu einem Herzstillstand. Nach Aufhören der Rei-

zung fängt das Herz wieder an zu schlagen und kann rasch eine höhere Frequenz und höhere Amplitude wie vor der Reizung erreichen, die sich dann bald wieder zurückbilden. Auch hier muß man annehmen, daß durch die Reizung des Vagosympathicus nicht nur Vagusfasern, deren Effekt zwar überwiegt, sondern auch sympathische Fasern erregt worden sind, deren Überträgerstoff sich zunächst nicht durchsetzen kann, dann aber nach der raschen Zerstörung des ACh noch wirksam wird.

δ Kohlendioxyd (CO_2)

Nachdem weiter oben festgestellt wurde, daß Änderungen des pH zwischen 5 und 8 keinerlei Einfluß auf die Mechanik der Froschlungen erkennen lassen, hat man an diesem glattmuskulären Organ ein Präparat in der Hand, bei dem man eine periphere Wirkung des CO_2 spezifisch prüfen kann. F. Verzar (1940) und K. Brecht (1943) haben die Reaktion von einer mit CO_2 von Atmosphärendruck durchperlten Ringerlösung auf die isolierte Froschlunge untersucht und dabei eine biphasische Wirkung festgestellt, d.h. es trat eine initiale Kontraktion und dann eine starke Erschlaffung ein. H. Meves (1953) hat diesen Befund bestätigt und darüber hinaus durch Variation der CO_2-Konzentration in der Ringerlösung gezeigt, daß bei geringer CO_2-Konzentration (im Bereich bis ca. 1 mMol) nur kontrahierende Effekte zu erzielen sind, während bei weiterer Erhöhung der CO_2-Konzentration immer stärker eine erschlaffende Wirkung auf die Lungenmuskulatur entsteht, wobei höchstens geringe initiale Kontraktionen vorausgehen können. Mit dieser Erschlaffung ist stets ein Aufhören vorhandener Spontanrhythmik gekoppelt. Die Besprechung diese Befundes ist schon weiter oben geschehen. Wir haben diese Versuche wiederholt und kamen dabei im Wesentlichen zu ähnlichen Ergebnissen wie die früheren Autoren (vgl. Abb. 16). Abb. 23 zeigt in graphischer Darstellung die Wirkung drei verschiedener CO_2-Konzentrationen auf den Tonus fünf isolierter Lungen.

H. Meves und auch vorher schon K. Brecht (1943) nehmen an, daß die biphasische Reaktion der Lunge auf einer biphasischen Wirkung des CO_2 beruht, indem diese in schwachen Konzentrationen nur kontrahierend, in hohen Konzentrationen hingegen erschlaffend wirkt. Die Autoren machen keine Angaben darüber, ob dieser Effekt an denselben Strukturen biphasisch abläuft oder ob eventuell zwei verschiedene Elemente durch das CO_2 unterschiedlich ins Spiel gebracht werden.

Die Analogie der Befunde mit den bei der elektrischen Reizung erhaltenen wirft die Frage auf, ob nicht die Wirkung des CO_2 über nervöse Endstrukturen zu erklären sei. Es wurde weiter oben ausgeführt, daß Anhaltspunkte für die Cholinesterase hemmende Wirkung vorhanden sind (Bean, J.W. u. M.M. Sidky,

1958). Es wäre denkbar, daß durch das CO_2 zunächst die Cholinesterase der Lunge gehemmt wird und dadurch das Gleichgewicht ACh : Cholinesterase zu Gunsten des ACh gestört wird (vgl. H. Lullies), wodurch eine Kontraktion eintritt. Bei zunehmender CO_2-Konzentration könnten dann die sympathischen Nervenendigungen erregt und ihr Überträgermechanismus aktiviert werden (Adrenalin, Noradrenalin). Zwar sind solche erregbarkeitssteigernden Wirkungen des CO_2 nur für das Zentralnervensystem bekannt, da aber Wirkungen des CO_2 auf periphere marklose sympathische Fasern u. W. noch nicht untersucht worden sind, stehen einer solchen Hypothese zunächst keine Argumente entgegen. Zur Klärung dieser Frage sind aber weitere Untersuchungen notwendig.

ε Serotonin, Adrenalin, Noradrenalin.

Wie bereits in einer kurzen Veröffentlichung mitgeteilt wurde (Brecht, K. u. D. Jeschke, 1960), wirkt das Hormon 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) auf die glatte Muskulatur der Froschlunge erschlaffend (Abb. 23). Im allgemeinen reagiert ein glatter Muskel von Wirbeltieren auf Serotonin mit einer Kontraktion, einem Effekt, der bekanntlich auch zum biologischen Nachweis des Serotonins verwendet wird, z. B. Streifen vom Fundus des Rattenmagens, Segmente von Carotisarterien, Teile des Uterus im Östrus befindlicher Ratten, Muskelstreifen verschiedener Molluskeln. Gerade bei letzteren gibt es aber auch Ausnahmen. So beschrieb z.B. B.M. Twarog (1954), daß bestimmte glatte Muskeln von Molluskeln unter Serotonin erschlaffen.

Es ist nun interessant, daß, wie unsere Untersuchungen zeigen, es offenbar auch glatte Muskeln von Wirbeltieren gibt, auf die Serotonin nicht kontrahierend, sondern erschlaffend wirkt. Die Muskulatur der Froschlunge reagiert sogar sehr empfindlich auf Serotonin. Ihre Ansprechbarkeit gegenüber Serotonin ist um Größenordnungen höher als gegenüber Adrenalin und Noradrenalin, die ebenfalls erschlaffende Wirkungen zeigen. Während die Schwelle für Serotonin bei vielen Präparaten im Bereich zwischen 10^{-11} bis 10^{-10} g/ml liegt, liegt sie bei Adrenalin und Noradrenalin höchstens bei 10^{-8} g/ml.

Der Wirkungsmechanismus des Serotonins an der Froschlunge ist allerdings noch völlig unbekannt. Wir hatten ursprünglich vermutet, daß die Lunge vielleicht von spezifischen serotoninergen Nerven versorgt werden könnte, doch konnten wir bisher dafür noch keine experimentellen Unterlagen gewinnen, ob dieser Wirkstoff als neurochemischer inhibitorischer Überträgerstoff an der Froschlunge physiologischer Weise eine Rolle spielt.

ζ Vitamine.

Bei Versuchen über Empfindlichkeitssteigerungen der Froschlunge gegenüber ACh hat K. Brecht (1943) auch die Wirkung von Aneurin (B_1), Ascorbinsäure (C) und Nikotinsäureamid (NSA) geprüft. Er fand, daß NSA nach einer kleinen Kontraktion eine rasche und starke Dehnung hervorruft, eine Reaktion, die durch Zugabe von B_1 oder C noch verstärkt werden kann. Wir konnten diesen Befund bestätigen, wie aus Abb. 15 deutlich hervorgeht. In diesem Versuch ist allerdings eine initiale Kontraktion nicht zu erkennen, wahrscheinlich weil sie durch die Spontantätigkeit verdeckt wird. In anderen Versuchen tritt sie deutlich zu Tage.

Auffällig ist also auch hier wieder diese eigenartige, biphasische Wirkung in Form einer kurzen initialen Kontraktion mit einer nachfolgenden Erschlaffung, wie wir sie bereits bei elektrischer rhythmischer Reizung und bei dem Einfluß des CO_2 auf die glatte Muskulatur der Froschlunge kennengelernt haben. Es ergibt sich auch hier wieder die Vermutung, daß für die verschiedene Wirkung zwei unterschiedliche Angriffspunkte verantwortlich zu machen sind (an verschiedenen nervösen Elementen bzw. der Muskulatur).

2. Tonussteigernde Einflüsse.

Bei den im vorausgehenden Abschnitt beschriebenen tonussenkenden Reaktionen dürfte es sich wahrscheinlich nur im Falle der Hypertonie um eine direkte Wirkung auf die glatte Muskulatur der Lunge handeln, während bei allen übrigen Einflüssen mit der Möglichkeit sowohl nervöser als auch muskulärer Angriffspunkte gerechnet werden muß. Bei den nachfolgend beschriebenen Tonussteigerungen kann die direkte Beeinflussung der Muskulatur wahrscheinlich im Vordergrund stehen, bzw. allein ausschlaggebend sein.

In erster Linie ist hier wiederum ein osmotischer Effekt zu nennen.

α Hypotonie.

Wie bereits erwähnt, verursacht eine Senkung des osmotischen Druckes der Ringerlösung eine Kontraktion, während eine Steigerung des osmotischen Druckes zu einer Erschlaffung führt. Die Zusammenhänge zeigt Abb. 14. In diesem Versuch erfolgt auf Übertropfen der Lunge mit 0,5-fach Ringer (Ringerlösung mit aqua dest. 1 : 1 verdünnt) eine Kontraktion, die bei kurzem Übertropfen mit reinem Aqua destillata wesentlich steiler und höher ausfällt. Umgekehrt führt Übertropfen mit 2,8-fach Ringer zu einer prompten Erschlaffung. Diese Be-

funde stimmen gut mit Beobachtungen von H. Winterstein und F. Ozer (1949) überein. Sie fanden am glatten Rückenmuskel des Blutegels eine Erschlaffung bei hypertonischer und eine Kontraktur bei hypotonischer Ringerlösung. Auch vom quergestreiften Muskel des Frosches sind gleichlautende Ergebnisse bekannt. P. Pauschinger u. K. Brecht (1959) beobachteten geringe Erschlaffungen in hypertonischen und schwache Kontrakturen in hypotonischen Lösungen. Wahrscheinlich spielen bie dieser Längenänderung Quellungs- und Entquellungsvorgänge eine Rolle. Darüber hinaus dürften aber auch Einwirkungen auf die Membran im Sinne von De- und Hyperpolarisation stattfinden, was Änderungen und Ankopplungsmechanismus des kontraktilen Apparates zur Folge haben kann. Leider sind uns darüber noch keine experimentellen Unterlagen bekannt, die zu einer Klärung dieser Verhältnisse an der glatten Muskulatur beitragen könnten.

β Calcium

Leider war es aus zeitlichen Gründen wegen der Vielzahl der angeschnittenen Probleme und durchgeführten Untersuchungen nicht möglich, die Wirkung von Variationen der einzelnen Ionen der Ringerlösung zu analysieren. Wir haben uns daher auf die Ca-Ionen beschränkt. Bei Änderungen der Ca-Ionenkonzentration in der Ringerlösung (Verminderung bzw. Erhöhung) wurde auf Grund unserer Ergebnisse über osmotische Einflüsse darauf geachtet, daß die Isotonie gewahrt blieb. Diese Forderung wurde durch fallweise Verminderung oder Vermehrung der Natrium-Ionen erfüllt.

Die Untersuchungen zeigen, daß Variationen des Ca-Gehaltes sehr wohl die Tonuslage der Froschlunge zu beeinflussen vermag. Abb. 25 veranschaulicht beide Effekte nacheinander an der gleichen Lunge, die Tonussenkung bei Ca-freier Ringerlösung und die Tonussteigerung bei Ca-reicher Ringerlösung (s. Leg.). Dieses Verhalten zeigt jedoch bei verschiedenen Lungen häufige Modifikationen. So kann die tonussteigernde Wirkung bei Ca-reicher Ringerlösung nur vorübergehend sein und sich trotz des Weiterbestehens der erhöhten Ca-Konzentration mehr oder weniger rasch lösen und eventuell einer gewissen Tonussenkung unter das Ausgangsniveau Platz machen. Damit ist aber immer eine weitgehende Dämpfung möglicherweise vorhandener Spontantätigkeit verbunden, wie dies aus der früheren Abb. 18 hervorgeht. Andererseits kann auch bei Ca-freier Ringerlösung eine gewisse langsame Tonussteigerung beobachtet werden und zwar, wie es scheint, gerade dann, wenn dabei vermehrt und verstärkt Spontankontraktionen auftreten, die sich in ihrer Wirkung summieren können (vgl. Ausführungen im Abschnitt Spontantätigkeit). Diese hier beschriebenen Wirkungen des Ca auf die Froschlunge stimmen mit früheren Beob-

achtungen von K. Brecht (1947) überein, der allerdings diese Vorgänge nicht systematisch untersucht hat.

Wenn man diese Effekte des Ca auf die glatte Muskulatur der Froschlunge mit denen auf die quergestreifte Muskulatur des Frosches vergleicht, so besteht zunächst ein wesentlicher Unterschied. Erniedrigungen (bis Ca-Freiheit) und Erhöhungen (bis zum 10-fachen Ca-Gehalt der normalen Ringerlösung = 18 mMol $CaCl_2$) führen am Skelettmuskel nicht zu registrierbaren Längenänderungen. Nur sehr starke Erhöhungen der Ca-Konzentration (isotonische $CaCl_2$-Lösung) lösen beim Skelettmuskel des Frosches (z.B. Sartorius, Rectus, Iliofibularis) langsam ansteigende Kontrakturen aus. Wenn man aber die Vorgänge unter dem Gesichtspunkt der elektromechanischen Kopplung, bei der das Ca offenbar eine wichtige Rolle spielt, betrachtet, (vgl. P. Pauschinger, 1960; Pauschinger, P. u. K. Brecht, 1961; Brecht, K. u. P. Pauschinger, 1961; Kutscha, W. u. K. Brecht, 1961; H. Reichel, 1960), so bestehen doch gewisse fundamentale Übereinstimmungen: Ca bzw. Ca-Anreicherung fördert die Kontraktilität, Ca-Verarmung vermindert sie. Dabei bleibt allerdings die Frage offen, wieso es bei der glatten Muskulatur der Froschlunge zu einer Lösung der Verkürzung trotz weiterer Einwirkung der Ca-Konzentration kommt.

γ Acethylcholin.

Der Vollständigkeit halber wurde auch die mehrfach schon untersuchte kontrahierende Wirkung des ACh (Dijkstra, C. u. A.K.M. Noyons, 1939; Corsten, M., 1940) mit der neuen Übertropfmethode geprüft. Im wesentlichen kamen wir zu ähnlichen Ergebnissen wie die früheren Autoren. So zeigte sich auch in unseren Versuchen die starke Abhängigkeit der ACh-Empfindlichkeit von der Jahreszeit, d.h. die geringere Empfindlichkeit im Sommer, die erhöhte Empfindlichkeit in den Wintermonaten. Die niedrigsten noch wirksamen Konzentrationen lagen in dem Bereich von 10^{-12} g/ml in der Winterzeit, bei 10^{-10} bis 10^{-9} g/ml in den Sommermonaten.

Es wurde daher versucht, ob sich die Ansprechbarkeit ACh-unempfindlicher Lungen künstlich steigern läßt. Nach den erwähnten Untersuchungen von K. Brecht (1943) sollen bestimmte Vitamine (B_1, C, NSA) eine Steigerung der Empfindlichkeit hervorrufen. Auch bei unseren Untersuchungen zeigte sich, daß genannte Vitamine eine Sensibilisierung erzeugen können, vor allem das NSA. Doch sind diese Empfindlichkeitssteigerungen bei einem Teil der Lungen relativ gering und niemals so groß, daß aus einer unempfindlichen eine empfindliche Lunge wird, die noch auf Konzentrationen von 10^{-12} bis 10^{-10} g/ml anspricht, wie man dies bei empfindlichen Winterfroschlungen antreffen kann.

Auf Grund der schon länger bekannten Tatsache, daß denervierte glatte und

quergestreifte Muskeln für den Überträgerstoff sensibilisiert werden (Dale, H.H. u. H.J. Gaddum, 1930; Cannon, W.B. u. A. Rosenblueth, 1937), wurde versucht, eine Sensibilisierung durch Vagotomie zu erreichen. Bei elf Fröschen wurde ein größeres Stück des linken Vagus unter Urethannarkose excidiert und die Wunde wieder vernäht. Der größte Teil der Tiere überlebte diesen Eingriff. Die Tiere wurden wahlweise im Bereich von 12 bis 23 Tagen, wie es aus der Tabelle II hervorgeht, nach der in der Methodik geschilderten Art präpariert und das Lungenpaar gleichzeitig gegenüber ACh getestet. Bei der Eröffnung des Thorax fiel in einigen Fällen auf, daß die Lunge der operierten Seite im Vergleich zur gesunden Seite, wo sich gewöhnlich eine geblähte Lunge fand, kollabiert war. Fast in allen Fällen fand sich eine, wenn auch zum Teil nur geringe (1 Zehnerpotenz) Steigerung der Empfindlichkeit gegenüber ACh.

W.B. Cannon und A. Rosenblueth (1937) nahmen als Ursache für diese Sensibilisierung eine erhöhte Membranpermeabilität für alle Ionen an. Leider ist dieses Phänomen in neuerer Zeit mit modernen Mitteln nicht mehr untersucht worden. Die Empfindlichkeitssteigerungen sind aber, wie man aus der Tabelle II entnimmt, auch hier nicht so groß, daß besonders hohe Empfindlichkeiten durch die Vagotomie erreicht werden können.

D. ZUSAMMENFASSUNG

Die bisherigen Untersuchungen an der Froschlunge sind entweder mit der "äußeren Durchströmungsmethode" (Durchströmung einer Kammer, in der sich das Organ befindet = "äußere Durchströmung") bzw. mit der "inneren Durchströmung der Lunge"(Durchströmung der Organgefäße = "innere Durchströmung") durchgeführt worden. Beide Methoden haben den Nachteil, daß die Tonuslage der Lunge sehr von der Durchströmungsgeschwindigkeit abhängt, eine Wirkung, die sich besonders beim Umschalten auf verschiedene Lösungen bzw. Konzentrationen störend bemerkbar macht. Es wurde daher versucht, die von Gaddum beim Warmblüterorgan beschriebene Übertropfmethode auch an der Froschlunge anzuwenden. Die Modifikation dieser Methode unter Verwendung eines mechanoelektrischen Wandlers und elektrischer Registriervorrichtung für die verschiedensten Untersuchungen an der Froschlunge und ihre Vorteile werden eingehend beschrieben. Diese neue Methode wird für eine Reihe teils bekannter, teils neuer Fragestellungen auf dem Gebiet der Physiologie der Froschlunge angewendet, die nachfolgend zusammengefaßt sind:

1. Untersuchung der Spontantätigkeit der Froschlunge in Abhängigkeit von der Jahreszeit und ihre Beeinflußbarkeit durch eine größere Reihe neurotroper und anderer Substanzen. CO_2 (ab einer Konzentration von 2,5 mMol) und Ca (Ca-reiche Ringerlösung) führen zu einer Dämpfung der Spontanrhythmizität.

2. Untersuchung tonussenkender Einflüsse auf die glatte Muskulatur der Froschlunge: Hypertonie, Ca, elektrische Reizung, CO_2, Serotonin, Adrenalin, Noradrenalin und verschiedene Vitamine (z.B. NSA) bewirken eine Tonussenkung. Besonders interessant ist, daß ein Teil der Faktoren eine biphasische Wirkung (initiale Kontraktion und nachfolgende Erschlaffung) ausüben, nämlich elektrische Reizung, CO_2 und NSA.

3. Untersuchung tonussteigernder Einflüsse auf die glatte Muskulatur der Froschlunge: Hypotonie, Ca und ACh erhöhen den Tonus der Lunge.

4. Abschließend wird noch besonders auf die ACh-Empfindlichkeit der Froschlunge, ihre Änderung und ihre Beeinflußbarkeit eingegangen.

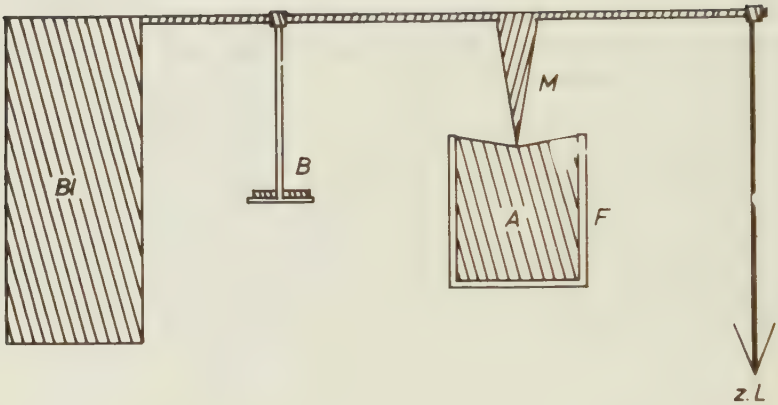
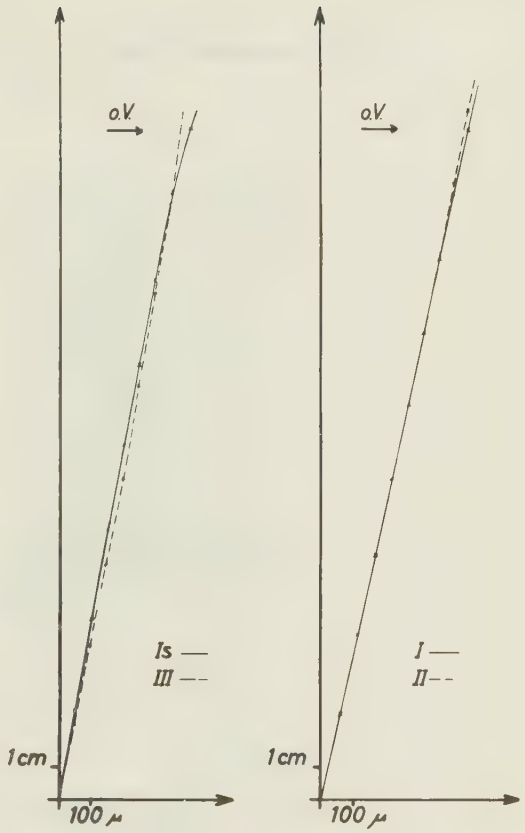


Abbildung 1

Schema des Schneidenhebels.

A	Achatkristallager
B	Belastungsteller
Bl	Blende
F	Fassung des Achatkristalls
M	Metallschneide aus gehärtetem Stahl
z. L.	zur Lunge

Abbildung 2



Nachweis der Linearität der einzelnen Photozellen in Verbindung mit ihren zugehörigen Kompensographen (wie sie im Versuch verwendet wurden).
An Stelle der Lunge ist am isotonischen Hebel (s. Abb. 1) eine Mikrometerschraube angesetzt, mit der man die Blende des Hebels vor der Photozelle bewegen kann. Ausgangsstelle ist die maximal beleuchtete Photozelle, die in Stufen gleichmäßig abgedeckt wird, was zu einer Verminderung des Photostroms und bei der gegebenen Versuchsanordnung zu einer Zunahme des Ausschlags führt.
Abszisse:
Längenänderung der Mikrometerschraube in µ.
Ordinate:
Auslenkung des Kompensographen in cm.
Die Kurven zeigen eine praktische Linearität zwischen Hebelbewegung und registriertem Ausschlag. Mit dieser Anordnung hat man gleichzeitig die Möglichkeit, die absolute Längenänderung der Lungen festzustellen. Voraussetzung ist, daß in allen Fällen mit der gleichen Empfindlichkeit gearbeitet wird.

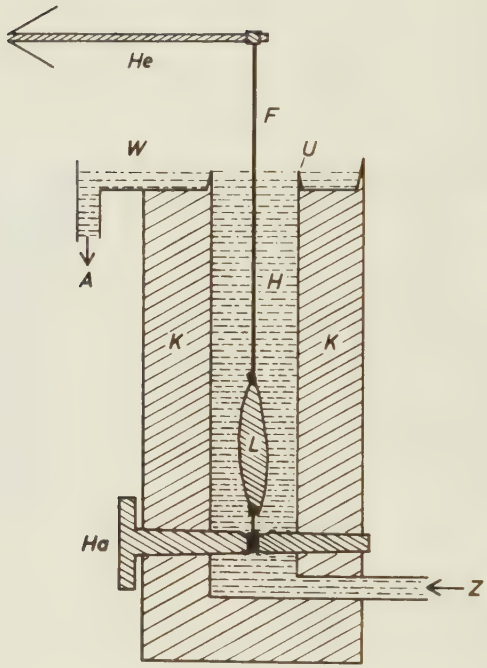


Abbildung 3

Schema der "äußeren Durchströmungsmethode" (s. Text)

A	Auslaufstutzen
F	Faden
H	Hohlraum
Ha	Hahn, verstellbar, zur Befestigung der Lunge
He	Hebelsystem
K	Plexiglaskörper
L	Lunge
U	Überlaufring
W	Wanne
Z	Zulaufstutzen

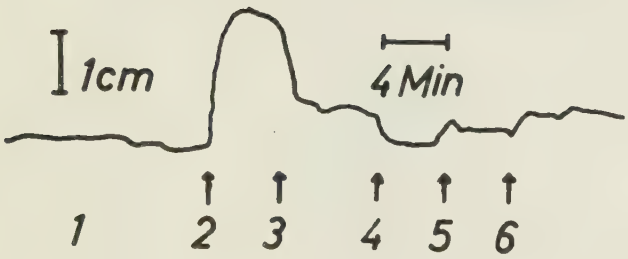


Abbildung 4

Änderungen der Tonuslage der Froschlungenmuskulatur bei unterschiedlichen Tropfenzahlen/Minute.
Der Ruhetonus, der sich bei 1 (2 Tr./Min.) eingestellt hat, wird von einer starken Kontraktion bei 2 (60 Tr./Min.) abgelöst. Sie läßt sich nun entsprechend der Tropfenfrequenz auf tiefere Niveaus zurückführen; 3 (16 Tr./Min.), 4 (5 Tr./Min.). Anschließend wird bei 5 (9 Tr./Min.) und 6 (12 Tr./Min.) wieder mit steigenden Tropfenzahlen/Minute betropft, und es resultieren entsprechende Tonuserhöhungen.

Vers. 208, Übertropfmethode, (Ran. escul.)

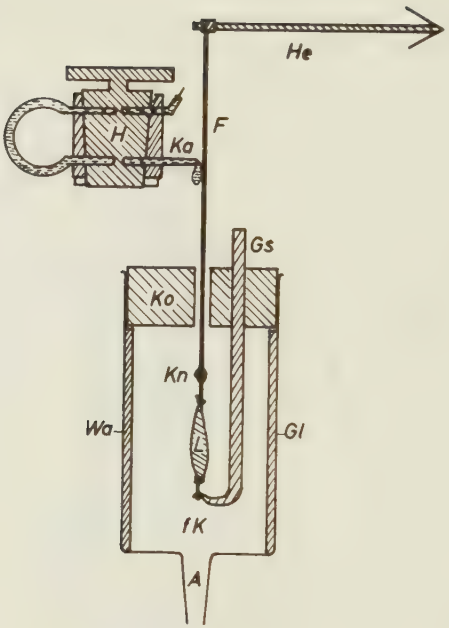


Abbildung 5

Schema der Übertropfmethode (s. Text)

A	Auslaufstutzen
F	Faden
f. K.	feuchte Kammer
Gl	Glasgefäß
Gs	Glasstab
H.	Hahn für Ringer- und Testlösung
He	Hebelsystem
Ka	Kanüle
Kn	Knoten
Ko	Korken
L	Lunge
Wa	Wandauskleidung des Glasgefäßes aus Wollstoff, befeuchtet.

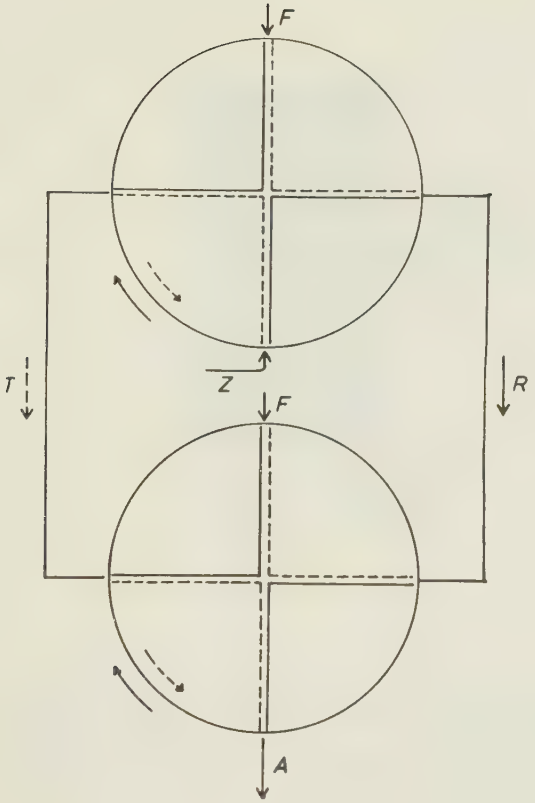


Abbildung 6

Schema des bei der Einkanülenmethode benutzten Hahns.
Die beiden im Körper des Hahns übereinander angeordneten Etagen sind im Schema untereinander gezeichnet. Die feststehenden Teile sowie der "Ringerkreis" sind ausgezogen, der "Testkreis" nach Drehung des Hahns gestrichelt dargestellt.

A	Auslaufkanüle
F	Füllstutzen
R	Ringerkreis
T	Testkreis
Z	Zulaufstutzen

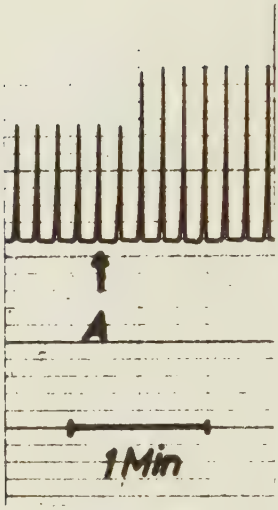


Abbildung 7

Bestimmung der Totraumzeit mit der Einkanülenmethode. Zwischen Lichtstrahl und einer kleinen, feststehenden Blendenöffnung der im Text schon geschilderten Photozellenanordnung mit elektronischem Kompensographen zur Registrierung tropft aus dem Hahn der Einkanülenmethode wahlweise Ringer- oder mit Ringer verdünnte Tintenlösung vorbei. Bei den Tintentropfen ist die Lichtdurchlässigkeit gegenüber den Ringertropfen geringer, so daß eine unterschiedliche Auslenkung des Kompensographen in Abhängigkeit von der Beschaffenheit des Tropfens zustande kommt. Bei A wird der Hahn auf Testkreis gestellt. Die Zeit, bis der erste Tintentropfen nach der Umschaltung die Kanüle verläßt, beträgt 15 Sekunden. Das Maximum der Konzentration wird in 30 Sekunden erreicht. Der Papiervorschub beträgt 1200 mm/h. 6 Tropfen/Minute wurde als Tropffrequenz gewählt.

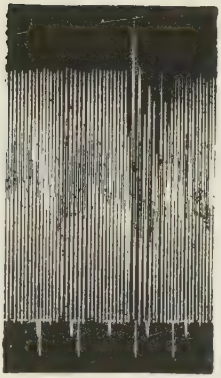


Abbildung 8

Darstellung des Unterschieds der Tropfenfrequenz bei Ein- und Mehrkanülenmethode.
Eine Tropfenfrequenz von 10 Tr./Min. wird mit dem Ordinatenschreiber (nach Fleisch) registriert. Auf dem Schlitten der Mehrkanülenmethode sind nebeneinander das Ausflußröhrchen der Einkanülenmethode und das der Spritze montiert. Zunächst wird der Umschalteffekt der Einkanülenmethode geprüft. Bei Ha wird vom Ringerkreis auf den Testkreis geschaltet, bei Hb wieder zurück auf den Ringerkreis. Wie man sieht, wird die Tropffrequenz durch den Umschaltvorgang nicht beeinflußt. Bei Sa wird durch Verschieben des Schlittens der Ausfluß der Spritze an den Ordinatenschreiber gebracht und unter Uhrkontrolle von Hand weitergetropft. Deutlich sieht man die Inkonstanz der Tropffrequenz bei diesem Vorgang. Bei Sb wird wieder auf die Ringerkanüle gewechselt.

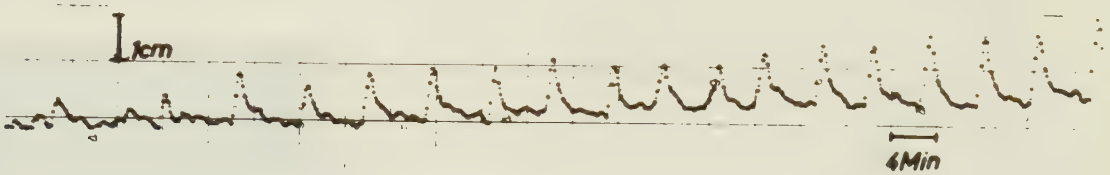


Abbildung 9

Spontankontraktionen, die sich im Laufe der Zeit einstellen und verstärken. Unterschiedliche Verkürzungs- und Erschlaffungszeit.

Versuch 398, Übertropfmethode, (Ran. temp.)

Abbildung 10

Spontantätigkeit bei Schwesterlungen, von denen die eine umgestülpt (Pleura innen, I), die andere in normaler Lage am isotonischen Hebel befestigt ist. Die Lungen sind 1 Stunde in 10^{-6} g/ml Nicobion sensibilisiert worden. Man sieht das Auftreten von rhythmischen Kontraktionen bei der umgestülpten Lunge, während die andere (Pleura außen, A) ruhig bleibt. Bei 1 wird eine ACh-Lösung (10^{-10} g/ml) perfundiert. Deutliche Kontraktionen bei A. Bei R wird wieder auf Ringerlösung umgeschaltet. Eine ACh-Lösung von 10^{-9} g/ml wird bei 2 verwendet. Während A mit einer kräftigen Kontraktion antwortet, zeigt I auch bei diesem starken Reiz keine Reaktion. Bei R wird erneut mit Ringerlösung durchströmt.

Versuch 113, Durchströmungsanordnung (Ran. temp.)

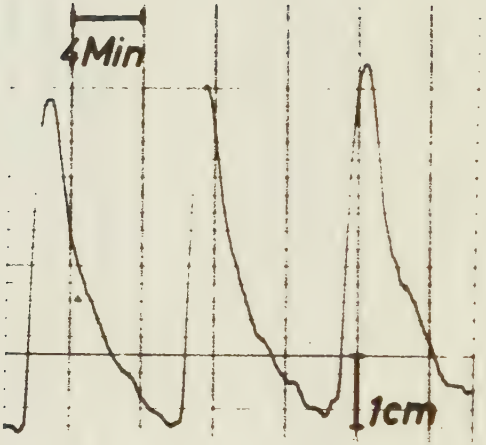


Abbildung 11

Regelmäßige Spontantätigkeit.

Versuch 24, Becherglasmethode, (Ran. temp.)

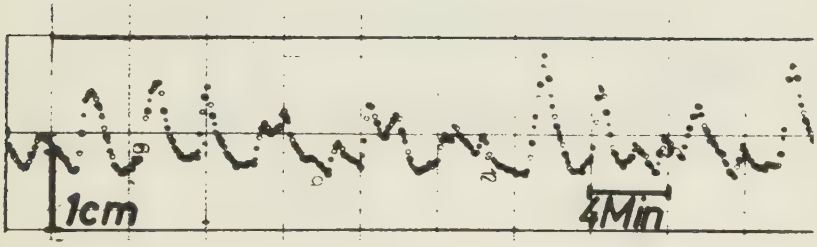


Abbildung 12

Unregelmäßige Spontantätigkeit, in Amplitude und Periode wechselnd.

Versuch 386, Übertropfmethode, (Ran. temp.)

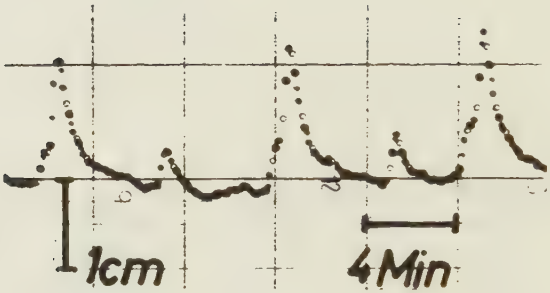


Abbildung 13

Alternierende, große und kleine Spontanrhythmen.

Versuch 410, Übertropfmethode, (Ran. temp.)

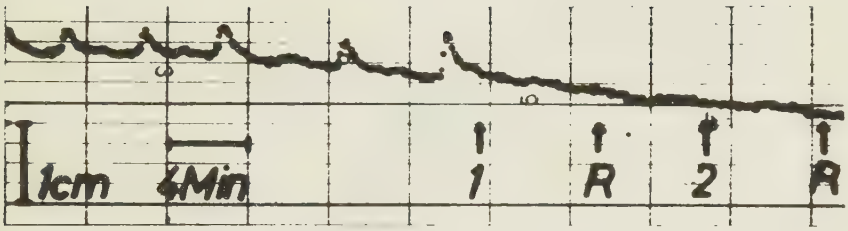


Abbildung 14

Unterbrechung der Spontantätigkeit durch ACh-Gaben. Im Tropfversuch wird bei 1 ml 10^{-12} g/ml ACh-Ringerlösung auf die Lunge getropft. Man sieht das Aufhören der Spontantätigkeit. Bei R erneutes Betropfen mit Ringerlösung. Bei 2 wird 1 ml 10^{-11} g/ml ACh-Lösung verwendet. Erst die nachfolgende Konzentration von 10^{-10} g/ml führt zu einer einmaligen Kontraktion, die aber aus Platzgründen nicht zur Darstellung gebracht wurde.

Versuch 392, Übertropfmethode, (Ran. temp.)

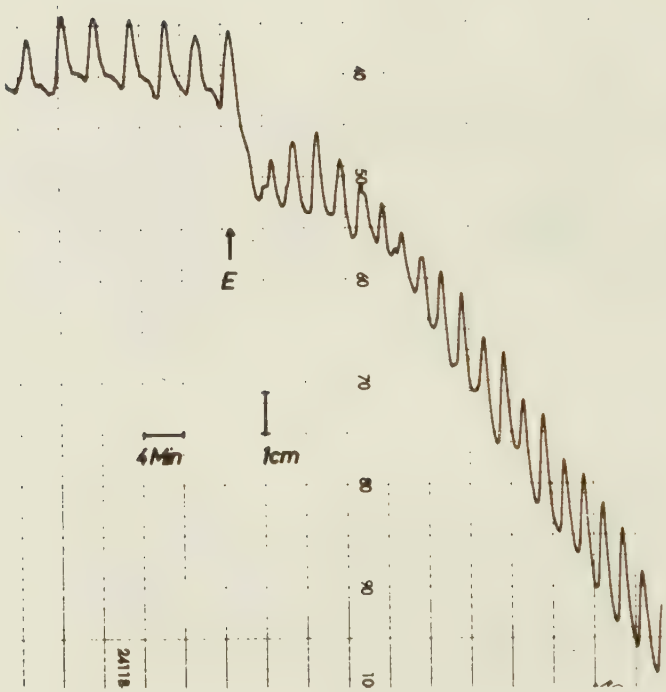


Abbildung 15

Einwirkung eines Vitamingemisches auf die glatte Froschlungenmuskulatur (s. Text).
Bei E wird mit einem in Ringer gelösten Vitamingemisch betropft: NSA 10^{-5} g/ml, C 10^{-6} g/ml, B_1 10^{-7} g/ml.

Vers. 404, Übertropfmethode, (Ran. temp.)

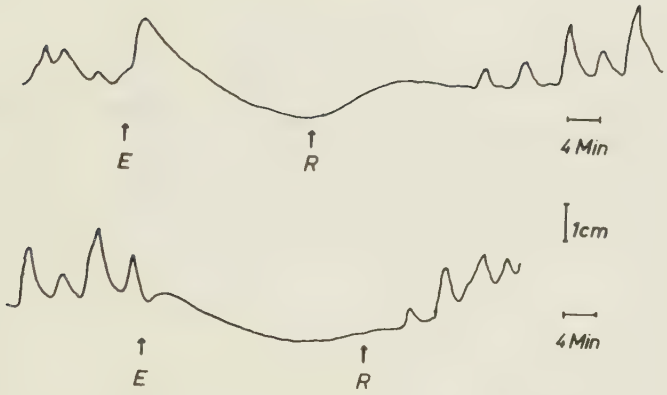


Abbildung 16

Einwirkung des Kohlendioxyds auf die glatte Froschlungenmuskulatur. Bei E wird in Durchströmungsanordnung mit einer Ringerlösung perfundiert, die mit CO_2 durchperlt worden war (pH 5, 6). Man sieht nach einer mehr oder weniger kräftigen Kontraktion das Auftreten einer langanhaltenden Erschlaffung, in der die vorher vorhandene Spontantätigkeit vollkommen gehemmt ist. Bei Durchfluß von Normalringer (R) durch die Durchströmungskammer tritt eine Tonuserhöhung ein, bei der sich alsbald die geschwundene Spontanrhythmizität wieder einstellt. Die untere Kurve stellt die Fortsetzung der oberen dar, die aus räumlichen Gründen untereinander angeordnet wurden.

Versuch 60, Durchströmungsanordnung, (Ran. temp.)

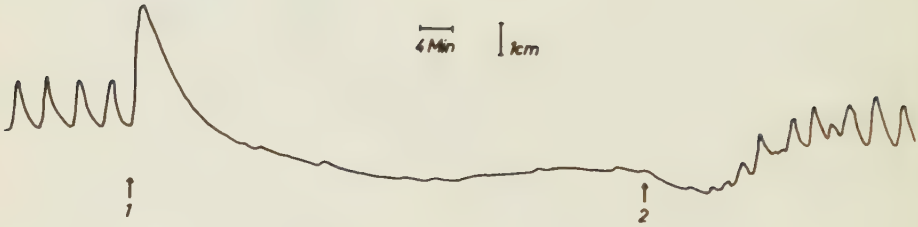


Abbildung 17

Einwirkung von 10-fach Ca-Ringerlösung auf die Froschlunge (s. Text). Bei 1 wird 10-fach Ca-, bei 2 Ca-freie Ringerlösung aufgetropft.

Versuch 380, Übertropfmethode, (Ran. temp.)

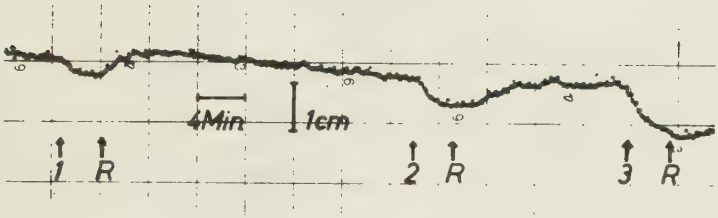


Abbildung 18

Einwirkungen geringer Hypertonien auf die glatte Froschlungenmuskulatur.
Es wird jeweils 0,5 cm^3 der hypertonen Lösung aufgetropft.
Bei 1 eine 1,1-fach konzentrierte Ringerlösung,
bei 2 eine 1,25-fach konzentrierte Ringerlösung,
bei 3 eine 2,5-fach konzentrierte Ringerlösung.
R Normalringerlösung.
Schon bei einer Erhöhung der Konzentration der Ringerlösung um 10 % zeigt sich eine deutliche Erschlaffung, die sich nahezu proportional der Konzentrationsvergrößerung verstärkt.

Vers. 299, Übertropfmethode, (Ran. escul.)

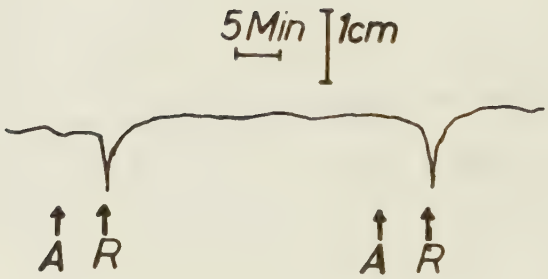


Abbildung 19

Wirkung der Austrocknung auf die glatte Froschlungenmuskulatur.
Bei A wird die Betropfung abgestellt. Nach ungefähr 6 Minuten entsteht eine rasche Erschlaffung, die auf erneutes Betropfen mit Ringerlösung R sofort zurückgeht.

Versuch 177, Übertropfmethode, (Ran. escul.)

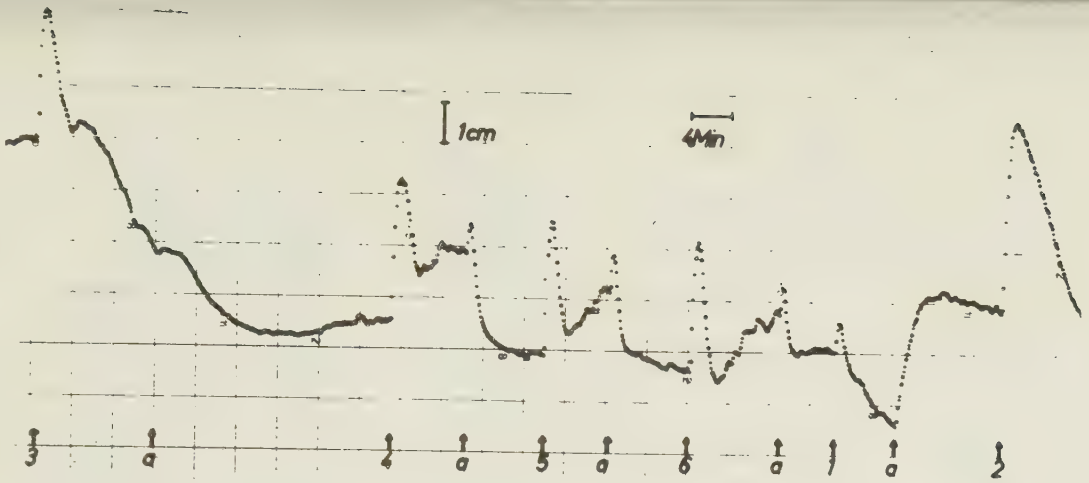


Abbildung 20

Faradische Reizung der glatten Muskulatur der Froschlunge. Abhängigkeit der Kontraktion und Erschlaffung von der Frequenz bei gleichbleibender Reizspannung (3 Volt).
Bei 1 wird mit 1/10 Hz
bei 2 mit 2 Hz
bei 3 mit 8 Hz
bei 4 mit 16 Hz
bei 5 mit 25 Hz
bei 6 mit 50 Hz gereizt. Man verwendet Dreiecksimpulsströme, die bei a abgeschaltet werden. Man sieht an die initialen Kontraktionen anschließende Erschlaffungen, die bis 8 Hz stark unter die Ausgangslage abfallen, bei höheren Frequenzen aber geringfügiger werden.
Versuch 270, Übertropfmethode, (Ran. escul.)

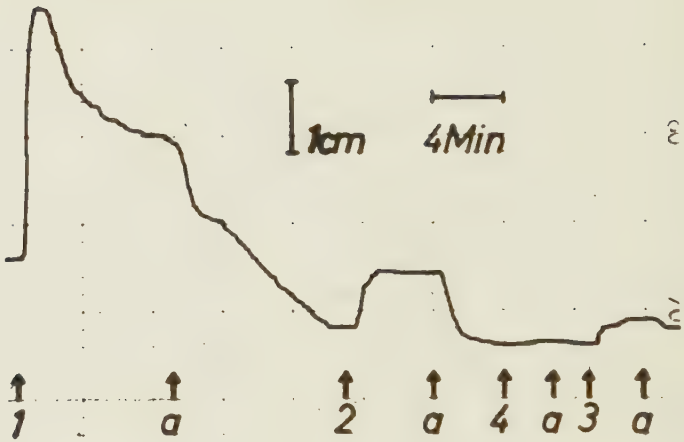


Abbildung 21

Faradische Reizung der glatten Muskulatur der Froschlunge. Abhängigkeit der Kontraktion und Erschlaffung von der Frequenz bei gleichbleibender Reizspannung (6 Volt) (s. Text).
Bei 1 wird mit 50 Hz
bei 2 mit 500 Hz
bei 3 mit 750 Hz
bei 4 mit 1000 Hz gereizt.
Ein RC-Generator liefert die sinusförmigen, in der Frequenz veränderlichen Reizspannungen. Die Reizung der Lungenmuskulatur wird bei a abgeschaltet.
Auffällig ist das Kleinerwerden der initialen Kontraktionen bei diesen hohen Frequenzen, die bei 1000 Hz nahezu ausbleiben. Die an die Kontraktion bei 50 Hz anschließende Erschlaffung fehlt völlig bei den hohen Frequenzen.

Vers. 251, Übertropfmethode, (Ran. escul.)

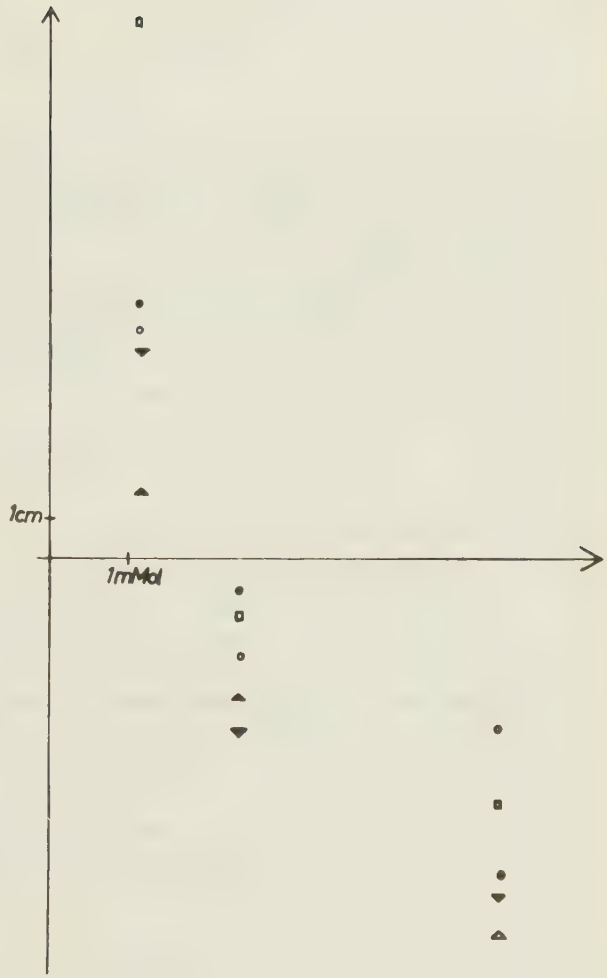


Abbildung 22

Graphische Darstellung der Wirkung drei verschiedener CO_2-Konzentrationen auf den Tonus von glatten, isolierten Froschlungenmuskeln. Die 5 Versuche wurden mit der "äußeren Durchströmungsmethode" durchgeführt, da verständlicherweise wegen der Diffusion des Gases ein möglichst geschlossenes System notwendig war. Die Ordinate zeigt nach oben die auf dem elektrischen Registrierschreiber ermittelten Größen der Tonussteigerungen, nach unten die Größen der Erschlaffungen in cm. Auf der Abszisse sind die CO_2 Konzentrationen in mMol aufgetragen. Bei 1,1 mMol findet man übereinstimmend Tonuserhöhungen, während bei 2,4 und 5,6 mMol durchweg der Konzentration proportionale Tonusminderungen gefunden werden.

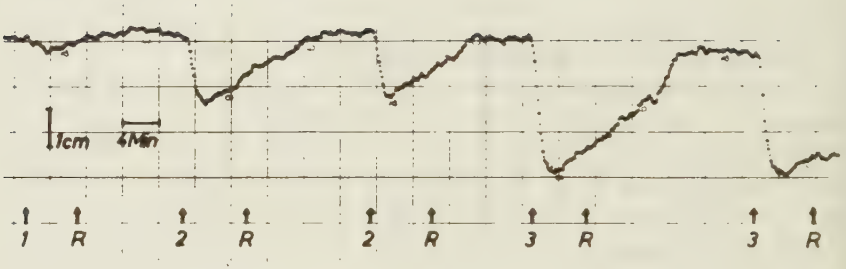


Abbildung 23

Die Reaktionen der Froschlunge auf Serotonin.
R Ringerlösung. Die Zahlen bedeuten das Übertropfen mit jeweils 1 ml von in Ringerflüssigkeit gelöstem Serotonin-kreatininsulfat. 1 = 10^{-11} g/ml, 2 = 10^{-10} g/ml, 3 = 10^{-9} g/ml. Man sieht die konzentrationsabhängige, erschlaffende Reaktion der glatten Muskulatur der Froschlunge auf Serotonin.

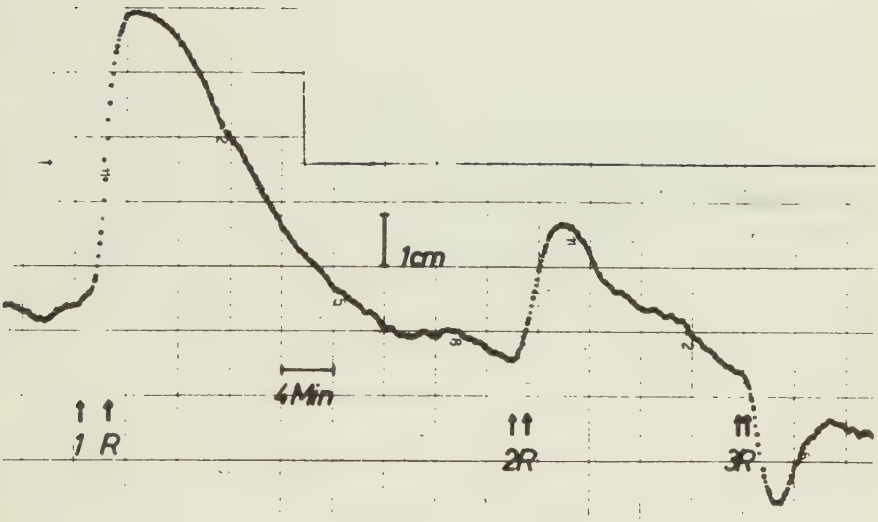


Abbildung 24

Wirkungen von hypotonischen und hypertonischen Lösungen auf die glatte Muskulatur der Froschlunge (s. Text).
Bei 1 wird mit 0,4 ml aqua dest.,
bei 2 mit 0,25 ml 0,5-fach Ringerlösung,
bei 3 mit 0,16 ml 2,8-fach Ringerlösung übertropft.
R Normalringerlösung.

Vers. 296, Übertropfmethode, (Ran. escul.)

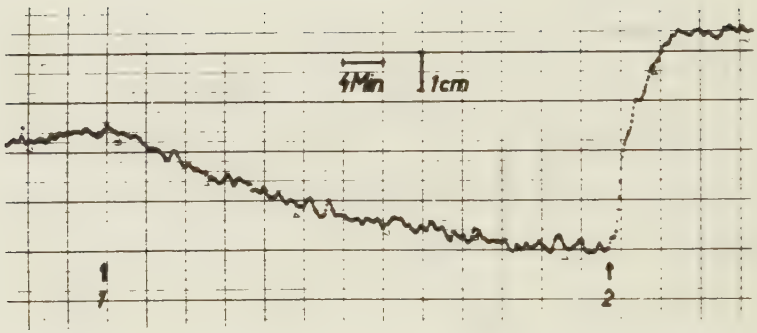


Abbildung 25

Die Reaktion der Froschlunge auf isotonische Ca-freie und Ca-reiche Ringerlösung.
Bei 1 wird mit Ca-freier Ringerlösung betropft, die eine langsame, eindeutige Tonusminderung herbeiführt. Bei 2 erzeugt eine Ca-reiche Ringerlösung (10-facher Ca-Gehalt der Normalringerlösung - 18 mMol $CaCl_2$) eine rasche, kräftige Tonuserhöhung.

Vers. 383, Übertropfmethode, (Ran. Temp.)

Tabelle I

1	Froschart	Ran.tempor				Ran.escul			
2	Spontanktr.	mit		ohne		mit		ohne	
3	Pleura	innen	außen	innen	außen	innen	außen	innen	außen
4	Anzahl der Versuche	48	119	23	60	3	217	3	308
5	in %	67,5	66,5	32,5	33,5	50,0	41,4	50,0	58,6
6	gesamt in %	67,0		33,0		41,5		58,5	

Tabelle I

Übersicht über die Häufigkeit des Auftretens von Spontanrhythmen bei Ranae temporariae und Ranae esculentae.
781 Einzeluntersuchungen.
Bei jeder Froschart geschieht eine Aufteilung in Untersuchungen, bei denen Lungen mit der Pleura außen und Lungen mit der Pleura innen (s. Methodik) geprüft wurden. Die Prozentzahlen der Reihe 5 beziehen sich auf Lungen mit der gleichen Lage der Pleura für jede Froschart, die Prozentzahlen der Reihe 6 geben den gesamten Befund von vorhandener und nicht vorhandener Spontantätigkeit für jede Froschart an (s. Text).

Tabelle II

Vers.	Froschart	Pleura	Vers. am ..Tage nach Vagotomie	ACh-Empfindlichkeitsschwelle (g/ml) vagotomiert	gesund
285	Temp. ♀	außen	12	$\underline{10^{-11}}$	10^{-11}
286	Escul. ♀	außen	12	10^{-11}	10^{-10}
288	Escul. ♀	außen	16	10^{-10}	10^{-9}
289	Temp. ♂	außen	16	10^{-12}	$\underline{10^{-10}}$
290	Escul. ♀	innen	19	unter 10^{-9}	unter 10^{-9}
291	Escul. ♀	innen	19	10^{-11}	10^{-10}
294	Escul. ♀	außen	22	$\underline{10^{-10}}$	10^{-10}
295	Escul. ♀	außen	23	10^{-11}	10^{-10}
304	Escul. ♀	außen	15	10^{-13}	10^{-13}
306	Escul. ♂	außen	19	10^{-11}	10^{-10}
307	Escul. ♀	außen	19	10^{-13}	10^{-11}

Tabelle II

Übersicht über die ACh-Empfindlichkeit der Lungen linksseitig vagotomierter Frösche. 11 Untersuchungen.
Es wurde gleichzeitig die Empfindlichkeitsschwelle der Schwesterlungen, d.h. der Lunge der operierten Seite und der gesunden Seite eines Frosches ermittelt (s. Text).
Die unterstrichenen Konzentrationen bringen besonders kräftige Reaktionen der Lungen zum Ausdruck. Die Verdünnungsreihen wurden in Schritten von jeweils einer Zehnerpotenz angesetzt, daher waren feinere Abgrenzungen der Schwellen nicht möglich.

F. LITERATURNACHWEIS

Bean, J.W. u. M.M. Sidky:	J. of Physiol.	194,	Nr. 3	(1958)
Brecht, K.:	Klin. Wochschr.		1087	(1940)
Brecht, K.:	Pflüg. Arch.	246,	555	(1943)
Brecht, K.:	Z. f. d. ges. exp. Med.	113,	579	(1944a)
Brecht, K.:	Pflüg. Arch.	247,	649	(1944b)
Brecht, K.:	Pflüg. Arch.	249,	94	(1947)
Brecht, K.:	Arch. exp. Path. u. Pharm.	214,	292	(1952)
Brecht, K., M. Corsten u. H. Lullies:	Naturwiss. 1940	354		(1940)
Brecht, K. u. M. Corsten:	Pflüg. Arch.	245,	160	(1941)
Brecht, K. u. K. Fraessle:	Pflüg. Arch.	247,	649	(1944)
Brecht, K. u. A. Freyrer:	Pflüg. Arch.	250,	228	(1948)
Brecht, K. u. A. Holler:	Z. Naturforschung	7b,	309	(1952)
Brecht, K. u. D. Jeschke:	Naturwiss. 1960 Heft 1			(1960)
Brecht, K. u. H. Kaumanns:	Z. f. Biologie 1949, 1,		69	(1949a)
Brecht, K. u. H. Kaumanns:	Experientia (Basel) V/ 10		412	(1949b)
Brecht, K. u. H. Kummer:	Klin. Wochschr. 1943,		741	(1943)
Brecht, K. u. P. Pauschinger:	Experientia (Basel)	17,	141	(1961)
Büllbring, E., Holman, M. u. H. Lüllmann:	J. of Phys.	133,	101	(1956)
Cannon, W.B. u. A. Rosenblueth:	New York			(1937)
Corsten, M.:	Pflüg. Arch.	244,	281	(1940)
Dale, H.H. u. J.H. Gaddum:	J. of Physiol.	70,	109	(1930)
Dijkstra, C. u. A.K.M. Noyons:	Arch. int. Physiol.	49,	257	(1939)
Gaddum, J.H.:	Brit. J. Pharmakol.	8,	321	(1953)
Grünberg, H., Reichertz, P. u. J. Mussa:	Pflüg. Arch.	267,	446	(1958)

Jetter, H.: Dissertation, Strassburg, zitiert in: F.H. Rein, Naturforschung und Medizin in Deutschland, Band 59, Physiologie III, 57, 1939-46, (1942)

Kufler, St.W.: J. of Neurophysiol. 7, (1942)

Kutscha, W. u. K. Brecht: Pflügers Arch. 272, 479 (1961)

Lullies, H.: aus F.H. Rein, Naturforschung und Medizin in Deutschland, Band 59, Physiologie III, 26, (1942)

Meves, H.: Pflüg. Arch. 257, 259 (1953)

Pauschinger, P.: Pflüg. Arch. 272, 43 (1960)

Pauschinger, P. u. K. Brecht: Naturwiss. Heft 8, 46, 267 (1959)

Pauschinger, P. u. K. Brecht: Nature, Vol. 189, Nr. 4764, 583 (1961)

Reichel, H.: Muskelphysiologie (1960)

Twarog, B.M. J. Cell. Comp. Physiol. 44, 141 (1954)

Verzár, F.: Helv. med. Acta, Suppl. V, Beilage zu B 7 Heft 1 (1940)

Winterstein, H. u. F. Özer: Z. f. vergl. Physiol. 33, 308 (1949).

Herrn Professor Dr. K. Brecht möchte ich an dieser Stelle meinen herzlichen Dank sagen. Er hat mich bei der Wahl des Themas beraten, mir für meine Arbeit wertvolle Anweisungen gegeben und mich mit seinen großen Erfahrungen fortlaufend unterstützt.

LEBENSLAUF

Als Sohn des Oberstudienrats Gerhard Jeschke und seiner Ehefrau Magdalena, geb. Apel, wurde ich am 21. Mai 1937 in Berlin geboren und evangelisch getauft. Mit meiner Schwester verbrachte ich meine frühe Kindheit in Berlin. Die Kriegswirren verschlugen mich mit meinen Eltern nach Süddeutschland. Nachdem ich mit sechs Jahren in Benau, Krs. Sorau N/L, der Heimat meiner Mutter, die Grundschulzeit begonnen hatte, setzte ich sie im März 1946 in Nürtingen fort und trat 1947 nach vierjährigem Besuch der Volksschule in das Gymnasium Nürtingen ein. Planmäßig legte ich hier am 24. Februar 1956 die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1956 begann ich an der Universität in Tübingen das Studium der Medizin und bestand am 31. Oktober 1958 das Physikum. Ich habe die Absicht, mein Studium mit dem Staatsexamen nach dem Wintersemester 1962 zu beschließen.